

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

DESARROLLO DE TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PARA REDUCIR LA PROBABILIDAD DE METÁSTASIS EN LOS SARCOMAS INFANTILES

EQUIPO INVESTIGADOR

Investigadores básicos: Júlia Sansa¹, Patricia Zarzosa¹, Gabriel Gallo-Oller¹, Guillem Pons¹, Josep Roma¹.

Investigadores clínicos: Anna Llor², Raquel Hladun², Constantino Sábado², Luis Gros², Lorena Valero², Lucas Moreno^{1,2}.

¹Laboratorio de Investigación en el cáncer de la infancia y la adolescencia.

²Departamento de Oncología y hematología pediátricas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, Spain.

INTRODUCCIÓN AL PROYECTO

El cáncer es una enfermedad relativamente infrecuente en la infancia, especialmente si se compara con la población adulta. Aproximadamente, entre 10.000 y 15.000 niños menores de 15 años son anualmente diagnosticados de cáncer en Europa y entre 900 y 950 en España. La supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico de los niños con cáncer ha mejorado sensiblemente en las últimas décadas, con aproximadamente un 80% de supervivencia en la actualidad. Sin embargo, aún queda un grupo de pacientes que recaen y/o que son refractarios a las terapias. En estos casos, la principal causa de muerte es la formación de metástasis. **Por lo tanto, una terapia basada en la inhibición de la diseminación metastática podría tener un elevado impacto sobre la evolución de los pacientes y aumentar su supervivencia.**

El proceso de la metástasis es altamente ineficiente, se cree que menos del 0,02% de las células tumorales que consiguen entrar en el sistema circulatorio acaban desarrollando metástasis macroscópicas. Mientras que la resección quirúrgica y la terapia adyuvante son mayoritariamente efectivas en los tumores primarios, la enfermedad metastásica normalmente no responde tan adecuadamente. **Este hecho explica que la metástasis sea la responsable del 90% de las muertes debidas al cáncer. Por este motivo, es vital la**

búsqueda de los factores que intervienen en el proceso metastásico y el desarrollo de agentes terapéuticos contra los pasos claves de la cascada metastásica para intentar frenar este proceso.

OBJETIVOS DEL PROYECTO

El presente proyecto se centra en conocer mejor el proceso de la metástasis para conseguir inhibirlo mediante el bloqueo de uno de los elementos claves del proceso de la metástasis (una proteína denominada Integrina-alfa9), cuya inhibición puede reducir enormemente las tasas de implantación de las células tumorales en el tejido diana, por ejemplo el pulmón o el hígado. El bloqueo mediante fármacos específicos de esta Integrina ha demostrado tener un efecto muy claro sobre la implantación de las células metastásicas en modelos animales de rhabdomyosarcoma, según experimentos previos del grupo (protección cercana al 75%). **La inhibición de este mecanismo podría tener un elevado interés para el desarrollo de nuevas terapias basadas en el bloqueo de la implantación de la metástasis, especialmente del proceso de reentrada al ciclo celular de las células durmientes (o quiescentes).** En este proyecto nos proponemos estudiar estas células que quedan dormidas en los tejidos y que posteriormente se reactivan para formar metástasis. Con este estudio podremos conseguir entender mejor el papel que juegan las integrinas y su inhibición farmacológica en el mantenimiento de estas células durmientes y en su reactivación para volver a la generar recaídas locales o metástasis. Para ello crearemos modelos biológicos tanto *in vitro* como *in vivo* para simular este proceso de forma controlada y poder valorar de esta forma los efectos de su inhibición. El objetivo final de este proyecto es conseguir una nueva terapia para frenar este proceso tan importante para las recaídas y que todavía está tan poco estudiado en los sarcomas infantiles.

RELEVANCIA CLÍNICO-TRASLACIONAL

Creemos que el activo más importante con el que contamos es la proximidad a los pacientes oncológicos pediátricos y una visión muy próxima a sus problemas clínicos, en especial de los grupos de pacientes que todavía no se pueden curar. En este sentido, estamos convencidos de que una investigación sobre nuevas terapias que pretenda retornar a la sociedad el indispensable soporte económico recibido, no sólo debe generar publicaciones científicas, sino que también debe conducir al desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos que puedan beneficiar a los pacientes. Está claro que no es un reto fácil, y se sabe que pocos de los compuestos que demuestran actividad *in vitro* acaban llegando finalmente al mercado y a los pacientes. No obstante, el conocimiento biológico previo del mecanismo después de años de investigación es sin duda indispensable para aumentar las probabilidades de éxito. Un nuevo fármaco que pudiera

prevenir las metástasis o al menos reducir su probabilidad, podría tener un impacto importante en las tasas de supervivencia de los pacientes con sarcomas infantiles.